

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/43563 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A23L 1/305, A23J 1/14, 1/20

A23J 3/34,

(74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Propindus, Jaeger und Köster,  
Pippinplatz 4a, 82131 Gauting (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12895

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AU, BR, CA, CN,  
CZ, HU, ID, IL, IN, JP, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL,  
RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, UG, US, VN, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Dezember 2000 (15.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 61 353.2 17. Dezember 1999 (17.12.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat,  
NL-2712 HM Zoetermeer (NL).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WISSLER, Josef,  
H. [DE/DE]; Terrassenstr. 2, 61231 Bad Nauheim (DE).  
GEORGI, Gilda [DE/DE]; Plantation Nr. 24, 61381  
Friedrichsdorf (DE). BOEHM, Günther [DE/DE]; Hasel-  
heck 1, 61209 Echzell (DE). SAWATZKI, Günther  
[DE/DE]; Ricarda-Huch-Str. 13, 35516 Münden (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF MODIFIED FOODSTUFF INGREDIENTS FOR PREVENTING THE DEVELOPMENT OF A DIABETES  
MELLITUS (IDDM) WITH AN EXISTING EPIDEMIOLOGICALLY ESTABLISHED RISK

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON MODIFIZIERTEN LEBENSMITTELINHALTSSTOFFEN ZUR VORBEUGUNG  
DER ENTWICKLUNG EINES DIABETES MELLITUS (IDDM) BEI BESTEHENDEM EPIDEMIOLOGISCH BEGRÜNDE-  
TEM RISIKO

(57) Abstract: According to the invention, foodstuff ingredients which are used or can be used for producing foodstuffs, and which  
are of animal, plant, microbiological and/or genetically engineered, however non-human, origin. Said foodstuff ingredients are  
modified in such a way that their ability to bind zinc ions or to precipitate is reduced by at least 20 %. These foodstuff ingredients  
are used in mammals and children up to the age of approximately 12 years old in order to reduce the epidemiologically established  
risk of diabetes mellitus type I.

(57) Zusammenfassung: Erfindungsgemäß werden Lebensmittelinhaltsstoffe, die für die Herstellung von Lebensmitteln eingesetzt  
werden oder einsetzbar sind, die tierischen, pflanzlichen, mikrobiologischen und/oder gentechnischen, jedoch nicht humanen Ur-  
sprungs sind und die derart modifiziert wurden, daß ihre Fähigkeit, Zinkionen zu binden oder zu fällen, um mindestens 20 % reduziert  
wurde, bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von ca. 12 Jahren zur Reduktion des epidemiologisch begründeten Risikos  
von Diabetes mellitus Typ I verwendet.

WO 01/43563 A1

**Verwendung von modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffen zur Vorbeugung der Entwicklung eines Diabetes Mellitus (IDDM) bei bestehendem epidemiologisch begründeten Risiko**

5

**BESCHREIBUNG**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Lebensmittelinhaltsstoffen, die für die Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere von Säuglings- und Kindernahrungen einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln und Lebensmittelzusatzstoffen eingesetzt werden oder einsetzbar sind, die  
10 tierischen, pflanzlichen, mikrobiologischen und/oder gentechnischen jedoch nicht humanen Ursprungs sind und die auf bestimmte Art und Weise modifiziert wurden, zur Reduktion des epidemiologisch begründeten Risikos von Diabetes mellitus Typ I.

Für die Entwicklung und Entstehung von mehreren degenerativen  
15 Erkrankungen sind epidemiologisch begründete Risiken im Zusammenhang mit Ernährungsfaktoren, Ernährungsformen und Diäten bekannt. Es wird dabei auch diskutiert, ob die Ernährung von Säuglingen mit muttermilchfremden Lebensmittelprodukten eine Rolle spielt. Die ursächlichen Initialreaktionen und die Zusammenhänge mit den Folge-  
20 prozessen der Pathogenese solcher oft erst nach langer Zeitspanne diagnostizierbaren Erkrankungen sind jedoch meist unbekannt geblieben oder wenig geklärt worden. Beispiele für derartige Erkrankungen, für die epidemiologisch begründete Risiken hinsichtlich Ernährungsfaktoren, Ernährungsformen und Diäten bekannt sind, sind beispielsweise rheu-  
25 matoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematosus, gastrointestinale Erkrankungen und viele andere mehr.

Es ist bekannt, daß der Darm des Menschen in den verschiedenen Lebensphasen durch andere strukturelle Merkmale geprägt ist als der Darm des Kalbes/Rindes. Zudem ist der Darm des menschlichen Säug-

lings funktionell und strukturell verschieden von demjenigen des erwachsenen Menschen und unterliegt verschiedenen Entwicklungs-, Übergangs- und Reifungsphasen. Im Gegensatz zum Darm des erwachsenen Menschen hat der Säugling einen Darm mit noch nicht oder wenig entwickelter selektiver Semipermeabilität (sog. "offener" Darm) für verschiedene Molekülgrößen (insbesondere große Proteinmoleküle) aus Lebensmittel. Als natürliches Lebensmittel ist hierbei in erster Linie die menschliche Muttermilch zu nennen und nicht etwa "Ersatzprodukte", die aus Kuhmilch oder anderen tierischen und pflanzlichen Produkten, insbesondere Soja, Weizen usw., hergestellt wurden.

Daher können auch größere Proteinmoleküle (beispielsweise Immunglobuline), wenn auch nur in geringen Mengen, vom Säuglingsdarm in den Blutkreislauf noch übertreten. Dies kann potentielle Risiken bei muttermilchfremden Ernährungsfaktoren, Ernährungsformen und Diäten zur Folge haben und begründen.

Der menschliche Fötus kann beispielsweise durch die Plazenta mit den mütterlichen Immunoglobulinen versorgt werden, so daß der Mensch bei Geburt schon einen weitgehend passiven Immunschutz von der Mutter übernommen hat. Beim Rind ist dies weitgehend nicht der Fall. Vielmehr ist die reichlich Immunoglobuline enthaltende Kuhmilch sehr wichtig für den Erwerb des postnatalen Immunschutzes. Dementsprechend sind auch die Zusammensetzungen von menschlicher Muttermilch und von Kuhmilch verschieden. Oben geschilderte Zusammenhänge stellen einen der Gründe dar, warum nach dem heutigen Erkenntnisstand Muttermilch als die beste Ernährung für Säuglinge angesehen wird. Künstliche Nahrungen bzw. Babynahrungen einschließlich Infant Formulae müssen jedoch auf Basis anderer Grundstoffe hergestellt werden, wobei beispielsweise Kuhmilch und andere tierische und pflanzliche Produkte, insbesondere Soja, Weizen usw. verwendet werden. Auch in diesem Fall versucht man jedoch, die künstliche Nahrung möglichst derjenigen der Muttermilch anzupassen. Gleichwohl bleibt das Problem bestehen, daß

Kuhmilch und die anderen Ausgangsprodukte anders zusammengesetzt sind als die Muttermilch. Da es nun nicht möglich ist, nur und ausgerechnet diejenigen Bestandteile aus der Kuhmilch und den anderen Ausgangsprodukten zur Herstellung von künstlichen Nahrungen zu verwenden, die sich auch in der Muttermilch finden oder den Bestandteilen der Muttermilch zumindest ähnlich sind, gelangen bei der Herstellung von künstlichen Nahrungen auf Basis der geschilderten Ausgangsprodukte auch solche Bestandteile in die künstliche Nahrungen, die an sich in der Muttermilch nicht zu finden sind. Somit sind muttermilchfremde Ernährungsfaktoren, Ernährungsformen und Diäten durchaus mit einem potentielltem Risiko zur Entwicklung und Entstehung von degenerativen Erkrankungen behaftet.

Das  $\beta$ -Zellgewebe des Pankreas beim Menschen ist der Synthese- und Exportort des für den Körperstoffwechsel außerordentlich wichtigen Insulins. Dieses  $\beta$ -Zellgewebe ist außerordentlich empfindlich gegen viele Arten von Störfaktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Entwicklung und der Funktion des  $\beta$ -Zellgewebes führen können. Die hohe Anfälligkeit des  $\beta$ -Zellgewebes gegen diese Störfaktoren kann zu einer selektiven Zerstörung der endokrin aktiven Zellen und damit zu einem relativen oder absoluten Insulinmangel als Kernstück der Krankheit des Diabetes mellitus führen. Beim juvenilen (insulinabhängigen) Diabetes mellitus (Typ I; "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" nachstehend "IDDM" genannt) sind die  $\beta$ -Zellen nach Zahl und Volumen verringert und nicht in der Lage, den Bedarf des Organismus an Insulin zu decken.

Zu der in den letzten Jahrzehnten bemerkbaren, überdurchschnittlich starken Zunahme des menschlichen IDDM wurden zahlreiche epidemiologische Studien angefertigt. Diese Untersuchungen zeigten ein epidemiologisch begründetes Risiko zur Entwicklung und Entstehung der genannten degenerativen Erkrankungen im Zusammenhang mit der Fütterung von Säuglingen mit muttermilchfremden Ernährungsfaktoren, Ernährungsformen und Diäten. Demzufolge besteht ein epidemiologisch

- begründetes, besonders hohes Risiko durch die Ernährung von Säuglingen mit Lebensmitteln auf der Basis von Kuhmilch und bestimmten pflanzlichen Mitteln, insbesondere Soja und Weizen. Weitere Untersuchungen führten zu der Hypothese, daß bestimmte Lebensmittel verschiedene zelluläre Prozesse einleiten oder verändern können, durch die beim Menschen mit genetisch geprägte Dispositionen das Immunsystem gegen das eigene Gewebe abnormal zu reagieren beginnt und im Laufe einer bestimmten Zeitspanne eigenes Gewebe durch Autoimmunreaktionen zerstören kann. So sollen im Falle des IDDM Lebensmittelkomponenten, die sich von den Komponenten der menschlichen Muttermilch unterscheiden, auslösende Faktoren für eine sich entwickelnde Autoimmunreaktion sein, die gegen die  $\beta$ -Zellen gerichtet ist und die im Laufe der jugendlichen Entwicklung zur nahezu vollständigen Zerstörung der sekretorischen Inselzellen führt.
- 15 Nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis sind die genauen auslösenden Mechanismen der Initialprozesse von Autoimmunerkrankungen und insbesondere von IDDM ein vielseitig kontrovers diskutiertes Thema. Viele Problemstellungen sind dabei noch ungelöst. So bleibt nach wie vor die Frage offen, ob nicht immunologische Initialmechanismen, die erst nach langer Zeitspanne über Autoimmunreaktionen zu diagnostizierbarem IDDM führen können, beteiligt sind. Neue Untersuchungen zeigen richtungsweisend darauf hin, daß IDDM eine multifaktorielle Krankheit ist, deren eigentlicher Trigger immer noch unbekannt ist, und an der sowohl Antigen-spezifische (immunologische) und Antigen-unspezifische (nicht-immunologische) Prozesse beteiligt sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Weg zur Ernährung von Säuglingen und Kindern aufzuzeigen, der vorbeugend ein epidemiologisch begründetes Risiko der Entwicklung und Entstehung von IDDM vermindern kann, wobei bisher eingesetzte oder einsetzbare

Inhaltsstoffe bzw. Nahrungsmittel insbesondere auf Basis von Kuhmilch sowie Soja und Weizen, Anwendung finden können.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Überraschend wurde gefunden, daß viele Lebens-, Futter-, Diät- und Genußmittel, Ersatz- und Zusatzstoffe, die ein epidemiologisch begründetes Risiko zur Entwicklung und Entstehung von IDDM beinhalten, Nahrungsinhaltsstoffe mit hohen Gehalten an Oligomeren und Polymeren enthalten, die starke Bindungs- und Fällungseigenschaften für Zinkionen (nachstehend Zinkionenbinder genannt) haben und die die Funktionen von Zellen abträglich beeinflussen können. Zu diesen Zinkionenbindern gehören insbesondere hoch phosphorylierte Proteine und Peptide, insbesondere die Caseine der Kuhmilch, sowie hochphosphorylierte Kohlenhydrate insbesondere solche pflanzlicher Herkunft, insbesondere Phytin (Inositol-hexakisphosphat) und die Salze davon (Phytate). Dies gilt somit beispielsweise auch für Säuglingsmilchen und andere künstliche Nahrungen zur Ernährung von Säuglingen, die auf Basis von Kuhmilch und anderen tierischen und pflanzlichen Produkten hergestellt wurden.

Ferner wurde nun überraschend gefunden, daß die Lebensmittelinhaltsstoffe, die zur Herstellung der genannten Nahrungen einschließlich Säuglingsnahrungen etc. verwendet wurden und die an sich ein epidemiologisch begründetes Risiko zur Entwicklung und Entstehung von IDDM beinhalten, derart modifiziert werden können, daß gegen das genannte epidemiologisch begründete Risiko vorgebeugt werden kann. Dazu wird die Fähigkeit dieser Nahrungsinhaltsstoffe, Zinkionen zu binden oder zu fällen, um mindestens 20 % reduziert. Die Bindung von Zink an diese Nahrungsinhaltsstoffe und insbesondere an Proteine kann mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse in Kombination mit der klassischen Atomabsorptionsspektroskopie gemessen werden. Bezüglich weiterer Einzelheiten wird verwiesen auf "Binding of zinc to bovine and human

milk proteins, von H. Singh, A. Flynn, P.F. Fox in J. Dairy Res 1989, 56, 235 – 248.

Erfindungsgemäß werden somit Lebensmittelinhaltsstoffe, die in der sich von Muttermilch unterscheidenden Milch anderer Spezies, insbesondere  
5 Kuhmilch und anderen tierischen und pflanzlichen Produkten vorkommen, in der beschriebenen Weise modifiziert. Diese modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffe werden dann zur Herstellung von Nahrungen, insbesondere für Säuglinge und Kinder, eingesetzt und ersetzen die bisher verwendeten Lebensmittelinhaltsstoffe zumindest teilweise. Werden  
10 derartige erfindungsgemäß modifizierte Lebensmittel Inhaltsstoffe in Säuglings- und Kindernahrungen zur Anwendung gebracht, dann wird dadurch auch das epidemiologisch begründete Risiko von Diabetes mellitus Typ I reduziert, unabhängig von der Frage, welcher Entstehungsmechanismus dieser Krankheit zugrunde liegt.

15 Wenn erfindungsgemäß davon die Rede ist, daß die modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffe bei Säuglingen und Kindern zur Reduktion des epidemiologisch begründeten Risikos von Diabetes mellitus Typ I verwendet werden, dann ist damit zumindest ein Verwendungszeitraum von der Geburt bis zu einem Alter von 12 Jahren einschließlich umfaßt.

20 Nach einer bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäß modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffe auf enzymatische, chemische (z.B. Erhitzen bei unterschiedlichen pH-Werten), biologische, physikalische und/oder gentechnische Weise modifiziert.

Bei den Nahrungsinhaltsstoffen handelt es sich vorzugsweise um Proteine, insbesondere um Milchproteine und am meisten bevorzugt um zur  
25 Ernährung geeignete Caseine, hier bevorzugt modifiziert durch den Einsatz von Phosphatase, gewonnen z.B. aus der Kartoffel, aus anderen Pflanzen (z.B. Bohnen), aus Pankreas(-saft), oder aus Mikroorganismen oder von Phosphatase gentechnologischen Ursprungs. Für die Modifizierung  
30 kann das Enzym in freier oder gebundener (z.B. Membran-gebun-

den oder gebunden an andere Trennmedien oder Trägermedien) eingesetzt werden.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei den Proteinen (Proteiden) um Sojaproteine, die insbesondere bevorzugt  
5 durch ein enzymatisches Verfahren unter Verwendung von Phytase modifiziert wurden.

Mit anderen Worten, erfindungsgemäß werden übliche Ausgangsstoffe zur Herstellung von Säuglings- und Kindernahrungen, insbesondere Caseine und Sojaproteine bzw. Sojaproteide, derartig modifiziert, daß  
10 ihre Fähigkeit Zinkionen zu binden oder zu fällen, zumindest um 20 % und vorzugsweise um 30 % und insbesondere bevorzugt um 50 – 80 % reduziert wurde. Diese modifizierten Nahrungsinhaltsstoffe werden dann dazu verwendet, die bisher eingesetzten Nahrungsinhaltsstoffe und insbesondere Caseine und Proteine zumindest teilweise in den Säuglings-  
15 und Kindernahrungen zu ersetzen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der nachstehenden, bevorzugter Ausführungsformen beschreibender Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

Herstellung einer adaptierten Säuglingsnahrung mit dephosphoryliertem  
20 Casein:  
70 kg Casein (90 % Protein) werden in 60 °C warmen Wasser gelöst. Nach einem Pasteurisierungsschritt wird dem Ansatz saure Phosphatase zugegeben und die Lösung für mindestens 5 h bei 4 °C bis 55 °C inkubiert. Nach Inaktivierung des Enzymes bei 85 – 90 °C werden nacheinander  
25 290 kg Molkenpulver (13 % Protein), 67 kg Molkenprotein-konzentrat (76 % Protein), 154 kg Laktose, 49 kg Maltodextrine, 285 kg einer geeigneten Lipidmischung und die für Säuglingsnahrungen empfohlenen Mengen Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine zugegeben. Nach dem vollständigen Lösen aller Bestandteile wird die Lösung



homogenisiert, pasteurisiert und auf einen Trockenmassegehalt von 35 – 45 % eingedampft. Als letzter Schritt erfolgt eine Sprühtrocknung.

### Beispiel 2

Herstellung einer adaptierten Säuglingsnahrung auf Hydrolysatbasis:  
5 70 kg Casein (90 % Protein) werden in 60 °C warmen Wasser gelöst. Nach einem Pasteurisierungsschritt wird dem Ansatz saure Phosphatase zugegeben und die Lösung für mindestens 5 h bei 4 °C bis 55 °C inkubiert. Nach Inaktivierung der Phosphatase bei 85 – 90 °C wird der Ansatz auf 20 – 30 °C abgekühlt und ein Gemisch verschiedener Pro-  
10 teasen (wie Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin und/oder mikrobieller Proteasen) hinzu gefügt und der Ansatz 30 min bis 10 h inkubiert. Nach Ultrafiltration dieses Ansatzes werden nacheinander 112 kg Molkenproteinhydrolysat (79 % Protein), 380 kg Laktose, 49 kg Maltodextrine, 285 kg einer geeigneter Lipidmischung und die für Säuglingsnahrungen  
15 empfohlenen Mengen Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine zugegeben. Nach dem vollständigen Lösen aller Bestandteile wird die Lösung homogenisiert, pasteurisiert und auf einen Trockenmassegehalt von 35 – 45 % eingedampft. Als letzter Schritt erfolgt eine Sprühtrocknung.

20

### Beispiel 3

Milchfreie Spezialnahrung für Säuglinge und Kleinkinder auf Sojabasis:  
750 l Wasser werden auf 50 °C erwärmt. Hierin werden 80 kg mit Phytase (entsprechend den heute üblichen Methoden) behandeltes Soja-  
protein gelöst. Anschließend werden alle notwendigen Mineralstoffe und  
25 Vitamine gelöst und der pH-Wert auf 7,2 eingestellt. In diesem Ansatz werden nacheinander 24 kg Instantstärke, 120 kg Dextrose und 150 kg Maltodextrine gelöst. Die Lösung wird auf 70 °C erwärmt und 125 kg einer Fettmischung, versetzt mit einem Emulgator, zugegeben. Anschließend wird der Ansatz homogenisiert, pasteurisiert und auf einen  
30 Trockenmassegehalt von 35 – 45 % eingedampft und sprühgetrocknet.

**Beispiel 4**

Salzfreies Casein der Kuhmilch wird proteolytisch nach literaturbekannten Methoden in seine Spaltprodukte ("Phosphopeptide") zersetzt (300 – 3'000 Dalton); diese werden in neutralisiertem Wasser aufgenommen, auf die gewünschte Konzentration eingestellt, bzw. durch Lyophilisieren als Trockensubstanz erhalten. Das Produkt wird in zwei Ansatzportionen aufgetrennt; davon wird der eine Ansatz zur Dephosphorylierung mit saurer Phosphatase aus Kartoffelwasser behandelt; nach Beendigung der Reaktion können durch Lyophilisieren die freien, dephosphorylierten Peptide als Trockensubstanz erhalten werden. Das Präparat, das der Dephosphorylierungsreaktion unterzogen worden war, enthält die erfindungsgemäßen modifizierten Proteine zur weiteren Verwendung.

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Verwendung von für die Herstellung von Lebensmitteln eingesetzten oder einsetzbaren Lebensmittelinhaltsstoffen tierischen, pflanzlichen, mikrobiologischen und/oder gentechnischen, jedoch nicht humanen Ursprungs, die derart modifiziert wurden, daß ihre Fähigkeit, Zinkionen zu binden oder zu fällen, um mindestens 20 % reduziert wurde, bei Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von ca. 12 Jahren zur Reduktion des epidemiologisch begründeten Risikos von Diabetes mellitus Typ I.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Lebensmittelinhaltsstoffe enzymatisch, biologisch, chemisch, physikalisch und/oder gentechnisch modifiziert wurden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Lebensmittelinhaltsstoffen um Proteine und Proteide handelt.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Lebensmittelinhaltsstoffe von Einzellern stammen.
5. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Proteine gentechnisch hergestellt wurden.
6. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Proteinen um Milchproteine handelt.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,

dass es sich bei den Milchproteinen um zur Ernährung geeignete Caseine handelt.

8. Verwendung nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
5 dass es sich bei den Proteinen um Sojaproteine handelt.
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Lebensmittelinhaltsstoffe mittels eines enzymatischen  
Verfahrens modifiziert wurden, bei dem kovalent gebundene Phos-  
10 phatreste und/oder freie oder komplexgebundene Phytinsäure ent-  
fernt wurde.
10. Verwendung nach Anspruch 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass bei dem enzymatischen Verfahren Phosphatase und/oder  
15 Phytase benutzt wurde.
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffe einem Nahrungs-  
mittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Nahrungszusatzmittel ein-  
20 verleibt sind und dieses Mittel ausmachen oder neben anderen  
Nahrungsinhaltsstoffen vorliegen.
12. Verwendung nach Anspruch 11,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es sich bei den modifizierten Lebensmittelinhaltsstoffe um  
25 modifizierten Proteine handelt, welche einen Teil der Protein-  
komponente darstellen oder die gesamte Proteinkomponente aus-  
machen.

13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es sich bei dem Nahrungsmittel um Säuglingsnahrung handelt.
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
5 dadurch gekennzeichnet,  
dass die Fähigkeit der Nahrungsinhaltsstoffe, Zinkionen zu binden  
oder zu fällen, um mindestens 30 % und insbesondere 50 bis 80 %  
reduziert wurde.
15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
10 dadurch gekennzeichnet,  
dass Lebensmittelinhaltsstoffen eingesetzt werden, die für die Her-  
stellung von Säuglingsnahrungen und Kindernahrungen einschließ-  
lich Nahrungsergänzungsmitteln und -zusatzmitteln für Säuglinge  
und Kinder eingesetzt werden oder einsetzbar sind.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/12895

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7: A23J3/34 A23L1/305 A23J1/14 A23J1/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7: A23J A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31239 A (NL ZUIVELONDERZOEK INST ;ALTING AART CORNELIS (NL); BERESTEIJN EMM) 23 July 1998 (1998-07-23) page 5, line 14 - page 6, line 32 ; claims 1,14-20	1-7,9-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 09, 31 July 1998 (1998-07-31) & JP 10 084911 A (OTA ISAN:KK), 7 April 1998 (1998-04-07) abstract	1-7,9-15
A	EP 0 629 350 A (SANDOZ NUTRITION LTD) 21 December 1994 (1994-12-21) claims 15-19 ; examples 1, 4, 6, 8	1-15
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
4 April 2001 (04.04.01)

Date of mailing of the international search report  
2 May 2001 (02.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/012895

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 658 714 A (SCHIMPF KAREN JOYCE ET AL) 19 August 1997 (1997-08-19) claim 1 ----	1-15
A	EP 0 380 343 A (ALKO LTD) 1 August 1990 (1990-08-01) page 2, line 5 - line 20 ; claims 1-4 -----	1-15
A	US 5 248 804 A (NARDELLI CHRISTY A ET AL) 28 September 1993 (1993-09-28) claim 1 -----	1-15
A	SONG M K ET AL: "ANIMAL PROSTATE EXTRACT AMELIORATES DIABETIC SYMPTOMS BY STIMULATING INTESTINAL ZINC ABSORPTION IN RATS" DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, NL, AMSTERDAM, Vol. 31, No. 4, 1996, pages 157-170 XP000612202 ISSN: 0168-8227 abstract -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/012895

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. :  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

2. ☒ Claims Nos. :  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos. :  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.1

Although claims 1-15 relate to a method for the treatment of the human body, the search was carried out and was based on the cited effects of the composition.

Continuation of Field I.1

PCT Rule 39.1 (iv) – Method for the treatment of the human or animal body by therapy.

Continuation of Field I.2

Relevant Patent Claims Nos. 1-15 relate to a use of a product characterized by a desired peculiarity or quality, namely such that the ability thereof to bind or precipitate zinc ions is reduced by 20 %. The patent claims thus comprise the use of all products, etc. which exhibit this peculiarity or quality, whereas only a limited number of such products are supported by the description as per the patent application under the terms of PCT Article 5.

In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as supported in the above-mentioned sense, namely to the sections relating to the use of proteins which were modified by the enzymatic method.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831239 A	23-07-1998	NL 1005037 C AU 5578098 A BR 9806911 A EP 0959690 A NO 993424 A	20-07-1998 07-08-1998 16-05-2000 01-12-1999 15-09-1999
JP 10084911 A	07-04-1998	NONE	
EP 0629350 A	21-12-1994	AU 6471494 A CA 2125793 A JP 7101873 A	22-12-1994 17-12-1994 18-04-1995
US 5658714 A	19-08-1997	CA 2060973 A DE 69207228 D DE 69207228 T EP 0501117 A IE 914558 A US 5270450 A	29-08-1992 15-02-1996 04-07-1996 02-09-1992 09-09-1992 14-12-1993
EP 0380343 A	01-08-1990	CA 2044240 A CN 1048310 A DE 380343 T WO 9008476 A GR 90300189 T IN 170809 A JP 4503002 T	26-07-1990 09-01-1991 21-03-1991 09-08-1990 10-10-1991 23-05-1992 04-06-1992
US 5248804 A	28-09-1993	AU 5000593 A CA 2143280 A,C EP 0673209 A MX 9307652 A WO 9413155 A	04-07-1994 23-06-1994 27-09-1995 30-06-1994 23-06-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12895

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A23J3/34 A23L1/305 A23J1/14 A23J1/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A23J A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 31239 A (NL ZUIVELONDERZOEK INST ;ALTING AART CORNELIS (NL); BERESTEIJN EMM) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 5, Zeile 14 -Seite 6, Zeile 32; Ansprüche 1,14-20 ---	1-7,9-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 09, 31. Juli 1998 (1998-07-31) & JP 10 084911 A (OTA ISAN:KK), 7. April 1998 (1998-04-07) Zusammenfassung ---	1-7,9-15
A	EP 0 629 350 A (SANDOZ NUTRITION LTD) 21. Dezember 1994 (1994-12-21) Ansprüche 15-19; Beispiele 1,4,6,8 --- -/-	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02.05.2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heezius, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12895

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 658 714 A (SCHIMPF KAREN JOYCE ET AL) 19. August 1997 (1997-08-19) Anspruch 1 ----	1-15
A	EP 0 380 343 A (ALKO LTD) 1. August 1990 (1990-08-01) Seite 2, Zeile 5 - Zeile 20; Ansprüche 1-4 ----	1-15
A	US 5 248 804 A (NARDELLI CHRISTY A ET AL) 28. September 1993 (1993-09-28) Anspruch 1 ----	1-15
A	SONG M K ET AL: "ANIMAL PROSTATE EXTRACT AMELIORATES DIABETIC SYMPTOMS BY STIMULATING INTESTINAL ZINC ABSORPTION IN RATS" DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, NL, AMSTERDAM, Bd. 31, Nr. 4, 1996, Seiten 157-170, XP000612202 ISSN: 0168-8227 Zusammenfassung -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12895

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 1-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-15 beziehen sich auf eine Verwendung von einem Produkt, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich dass ihre Fähigkeit Zinkionen zu binden oder zu fällen, um mindestens 20 % reduziert wurde.

Die Patentansprüche umfassen daher die Verwendung von allen Produkten etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert.

Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verwendung von Proteine die vom enzymatischen Verfahren modifiziert wurden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12895

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9831239 A	23-07-1998	NL 1005037 C AU 5578098 A BR 9806911 A EP 0959690 A NO 993424 A	20-07-1998 07-08-1998 16-05-2000 01-12-1999 15-09-1999
JP 10084911 A	07-04-1998	KEINE	
EP 0629350 A	21-12-1994	AU 6471494 A CA 2125793 A JP 7101873 A	22-12-1994 17-12-1994 18-04-1995
US 5658714 A	19-08-1997	CA 2060973 A DE 69207228 D DE 69207228 T EP 0501117 A IE 914558 A US 5270450 A	29-08-1992 15-02-1996 04-07-1996 02-09-1992 09-09-1992 14-12-1993
EP 0380343 A	01-08-1990	CA 2044240 A CN 1048310 A DE 380343 T WO 9008476 A GR 90300189 T IN 170809 A JP 4503002 T	26-07-1990 09-01-1991 21-03-1991 09-08-1990 10-10-1991 23-05-1992 04-06-1992
US 5248804 A	28-09-1993	AU 5000593 A CA 2143280 A,C EP 0673209 A MX 9307652 A WO 9413155 A	04-07-1994 23-06-1994 27-09-1995 30-06-1994 23-06-1994

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## Example 2

Preparation of an adapted hydrolysate-based infant formula:

- 5 70 kg of casein (90% protein) are dissolved in water at 60°C. After a pasteurization step, acid phosphatase is added to the mixture, and the solution is incubated at 4°C to 55°C for at least 5 h. After inactivation of the phosphatase at 85-90°C, the mixture is cooled to
- 10 20-30°C, and a mixture of various proteases (such as pepsin, trypsin, chymotrypsin and/or microbial proteases) is added, and the mixture is incubated for 30 min to 10 h. After ultrafiltration of this mixture, 112 kg of whey protein hydrolysate (79% protein),
- 15 380 kg of lactose, 49 kg of maltodextrins, 285 kg of a suitable lipid mixture and the amounts of minerals, trace elements and vitamins recommended for infant formulae are successively added. After all the ingredients have completely dissolved, the solution is
- 20 homogenized, pasteurized and concentrated to a dry matter content of 35-45%. A spray drying takes place as final step.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**